Lane Medical Library

Aus der III. Medizinischen Universitätsklinik München
(Geheimrat v. Zumbusch)

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
OCT 27 1930

Beitrag zur Pharmakologie der Salben

mit besonderer Berücksichtigung der Salicylsäureresorption aus verschiedenen Salbengrundlagen unter Anwendung des dermatologischen Salbenverbandes

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Bayrischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Claußen
aus Wilster (Holstein)

Universitätsverlag von Robert Noske in Borna-Leipzig
1929

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayrischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Privatdozent Dr. Julius K. Mayr

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153302_0255

Wenn man den heutigen Stand unserer Salbentherapie einer kritischen Betrachtung unterzieht, so kommt man zu der Erkenntnis, daß hier ein Gebiet vorliegt, dem bei weitem nicht die Aufmerksamkeit geschenkt wird, die ihm seiner großen Bedeutung nach besonders für die Dermatologie gebührt. Dabei sind es weniger die den Salben inkorporierten Medikamente, als vielmehr die Salbengrundlagen, deren verschiedenartiger physiko-chemischen Beschaffenheit und damit verschiedener Wirkung man nicht nur in Apotheker-, sondern auch in Ärztekreisen oft mit einer erstaunlichen Kritiklosigkeit gegenübersteht. Ohne Rücksicht auf die sehr verschiedene Brauchbarkeit der verschiedenen Salbengrundlagen wird oft in der Apotheke irgendeine der vorrätigen Grundlagen zur Herstellung einer Salbe verwendet, und der Arzt, eine Erklärung für seinen therapeutischen Erfolg oder Mißerfolg suchend, ist gar zu gerne geneigt, nur das inkorporierte Medikament bzw. seine zu hohe oder zu niedrige Konzentration verantwortlich zu machen, während häufiger gerade die verwendete Salbengrundlage das Ausschlaggebende ist. Es sei nur an das Ekzem, die häufigste Hautkrankheit, erinnert. Wenn heute immer noch aus der fett- und rohstoffarmen Kriegszeit stammende Salbenersatzmittel von manchem Apotheker verabfolgt werden, so ist das für die in der Salbenverordnung oft herrschende Gedankenlosigkeit bezeichnend. Mit Recht weist deshalb v. Zumbusch in seinem für die Neubearbeitung des D.A.B. erstellten Gutachten darauf hin, daß der Gebrauch derartiger Mittel nur durch äußerste Not gerechtfertigt war und daß sie unter allen Umständen aus Rezeptur und Defektur ausscheiden müssen. Mit gleichem Nachdruck wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, die Zahl der fertigen Salben möglichst zu verringern. „Die Apotheken werden damit nur unnötig belastet, die Salben werden zum großen Teil nur sehr selten verwendet. Sie dienen schließlich nur, um eine recht schnelle, bequeme und billige Kassenordination zu erleichtern."

Fragt man sich nach dem Grund dieser Gleichgültigkeit in bezug auf die Wahl der richtigen Salbengrundlage, so hat, neben anderen ursächlichen Momenten, wohl hauptsächlich der Umstand dazu beigetragen, daß das Salbenproblem viel weniger als irgendein anderes Gebiet der Therapie bisher Gegenstand exakter Forschung war. Fast alles, was wir bisher über die Wechselwirkung Haut — Salbe — Medikamentzusatz wissen, gründet sich auf reine Empirie. Wenn selbstverständlich auch in Zukunft für die Brauchbarkeit oder Unbrauchbarkeit einer Salbengrundlage der therapeutische Effekt das erste Kriterium bleiben muß, so erscheint es angesichts der großen Bereicherung, die fast alle Zweige der Therapie durch exakte Laboratoriumsversuche in den letzten Jahrzehnten erfahren haben, doch recht wünschenswert, auch an das Salbenproblem, mehr als es bisher der Fall war, mit den Methoden exakter Forschung heranzutreten. Die neuzeitlichen Fortschritte auf dem Gebiet der physikalischen Chemie und insbesondere der Kolloidchemie berechtigen zu der Hoffnung, daß bei in dieser Richtung angestellten Versuchen nicht nur unser Verständnis für die Wechselwirkung Haut — Salbe erweitert und vertieft, sondern auch mancher neue Gesichtspunkt für unser therapeutisches Handeln gewonnen werden kann.

Daß schon eine Untersuchung der verschiedenen Salbengrundlagen lediglich auf ihre physikalisch-chemischen Konstanten für die Therapie sehr fruchtbare Anregungen bringen kann, beweist eine jüngst erschienene Arbeit C. Sterns. Er untersuchte die verschiedenen Salbengrundlagen nach ihrem Säuregehalt und kam zu der Feststellung, daß derselbe schon in den reinen Grundlagen sehr weitgehend variiert und durch medikamentöse Zusätze weitere Veränderungen erfährt. Aus diesem Ergebnis im Zusammenhang mit der Tatsache, daß auch das Blutserum von Ekzemkranken sowie das lokal aus dem Ekzemherd entnommene Serum weitgehenden Schwankungen in der Wasserstoffzahl aufweisen, folgert er die Notwendigkeit, wenigstens bei akuten Prozessen die Reaktion der Salben und therapeutischen Mittel der Reaktion der erkrankten Hautstelle anzupassen.

In ähnlicher Weise wie Stern geht auch L. Zakarias von rein physikalisch-chemischen Gesichtspunkten aus, wenn er sich die von Schade gefundene Tatsache, daß sich bei Entzündungen

auf der Haut hyperosmotische Vorgänge abspielen, therapeutisch zunutze macht und versucht, mit den von ihm eingeführten wasserlöslichen und daher leicht isotonisch zu machenden Physiolsalben zweckentsprechende Osmosetherapie zu treiben.

Wenn auch die Brauchbarkeit dieser neuen Gedankengänge für die Therapie noch abzuwarten bleibt und die Untersuchungsmethodik selbst zur Kritik herausfordert, so zeigen sie doch recht eindringlich, in wie fruchtbringender Weise die reine Empirie durch die Anwendung moderner Untersuchungsmethoden ergänzt werden kann.

Vorläufig wird die Dermatotherapie auf die althergebrachten Salbengrundlagen angewiesen bleiben, und da erhebt sich nun die Frage: Wie weit werden die bisher in der Therapie üblichen Salbengrundlagen den Anforderungen, die man an eine ideale Salbengrundlage stellen muß, gerecht?

Nach v. Zumbusch ist bei den Salben vor allem zu unterscheiden, „ob sie a) lediglich decken sollen, b) Träger einer wirksamen Substanz sind, die eine Wunde beeinflussen soll, c) Träger einer wirksamen Substanz, die durch die gesunde Haut in die Tiefe wirken soll, endlich d) ob sie kranke Haut günstig beeinflussen soll. Im letzteren Fall muß wieder unterschieden werden, ob es sich um eine Hautkrankheit handelt, bei der die Haut nicht reizbarer ist als im normalen Zustand, oder bei der Hautreize sogar erwünscht sind, oder aber, ob die Haut gegen jeden Reiz überempfindlich ist und schon eine weniger geeignete Salbengrundlage Schaden stiftet, wie beim Ekzem, der häufigsten Hautkrankheit. Es kommen also in ärztlicher Beziehung in Betracht: 1. die Konsistenz und Einreibbarkeit; 2. die Reizlosigkeit; 3. die Resorptionsfähigkeit; 4. die Löslichkeit der Salbe in Wasser allein ohne Zuhilfenahme von Seife und Alkohol."

Betrachtet man einmal, etwas spezieller, eine Salbengrundlage lediglich vom Gesichtspunkt ihrer Eignung als Träger medikamentöser Zusätze, so muß man nach F. Moses von ihr die Erfüllung folgender Forderungen verlangen:

1. Sie darf nicht reizen.
2. Sie muß chemisch resistent sein gegen alle Einflüsse wie Licht, Luft, Temperatur und zugesetzte Medikamente.

3. Sie soll Wasser in beliebiger Menge in sich aufnehmen und wieder abgeben können.
4. Sie soll möglichst schnell und vollkommen resorbiert werden.
5. Sie soll beigemengte Arzneimittel in gewünschter Konzentration in sich aufnehmen und wieder abgeben können.

Über das Gerechtwerden der unter 1. aufgestellten Forderung der Reizlosigkeit wird im allgemeinen die am Kranken gewonnene Erfahrung ohne weiteres Aufschluß geben können. Obwohl es angesichts der verschiedenartigen Beschaffenheit der zu behandelnden Haut natürlich schwierig ist, hier allgemeingültige Gesetze aufzustellen, so wird man im großen und ganzen doch E. Rapp recht geben können, wenn er als reizlose Salbengrundlagen bezeichnet: frisches gutes Schweinefett, bestgereinigtes Lanolin, nicht ranzige Wachssalben, Diachylonsalbe mit Ol. benzoat. bereitet, Physiolsalben [1]); als hautreizend dagegen Vaselin und ganz besonders Ungt. paraffin.

Auch die Beantwortung der unter 2. aufgeworfenen Frage der Haltbarkeit wird im allgemeinen eine leichte sein. Genügt doch in den meisten Fällen schon eine Prüfung mit dem Geruchsinn. Wo dieselbe nicht ausreichend sein sollte, gibt die Bestimmung der chemischen Konstanten wie Säurezahl, Esterzahl, Jodzahl usw. genaueren Aufschluß. Überdies wird man der leichten Zersetzbarkeit einiger Salbengrundlagen, wie z. B. des Schweinefetts, durch Zusatz geeigneter Konservierungsmittel (Benzoesäure, Benzoeharz usw.) leicht vorbeugen können, und eine etwaige Veränderung durch zugesetzte Medikamente wird durch jeweils frische Zubereitung der Salben weitgehend vermieden.

Schon bedeutend schwieriger wird es, die verschiedenen Salbengrundlagen vom Gesichtspunkt der unter 3. aufgestellten Forderung einer möglichst großen Aufnahmefähigkeit für Wasser einheitlich zu ordnen. Wohl weiß man, daß von den bekannteren Salbengrundlagen Lanolin, Eucerin, Physiol und in geringem Maße auch Schweinefett Wasser in sich aufnehmen können und daß

[1]) Nach unseren Erfahrungen haben als reizlose Physiolsalben nur das Physiol B und C zu gelten, während das Physiol A auch ohne medikamentöse Zusätze schon Reizungen macht. Über die Zusammensetzung der Physiolsalben siehe weiter unten.

durch diesen Umstand der nicht zu unterschätzende Vorteil ihrer leichten Abwaschbarkeit durch Wasser allein ohne Zuhilfenahme von Seife und Alkohol gewährleistet wird. Viel wichtiger jedoch als für die Abwaschbarkeit ist der Wassergehalt einer Salbe für ihre Kühlwirkung sowie für die Aufnahme und Abgabe von Medikamenten, und da haben nun neuere Untersuchungen gezeigt, daß es hierbei viel weniger auf die Menge des aufgenommenen Wassers ankommt als vielmehr auf die Art seiner Verteilung, das heißt also, ob es sich um eine Öl-Wasser- oder um eine Wasser-Öl-Emulsion handelt. Das Studium dieser Verhältnisse bei den einzelnen Salbengrundlagen harrt noch seines Abschlusses, hat aber bereits viel zur Klärung der Wechselwirkung Haut — Salbe — Medikamentzusatz beigetragen, wobei nur auf die Arbeiten von Clayton sowie Bernhard und Strauch verwiesen sei.

Was die unter 4. geforderte Resorbierbarkeit der Salbengrundlagen betrifft, so findet man bei den verschiedenen Autoren die Tatsache des Eindringens von Fetten und Wachsen in die Haut ziemlich übereinstimmend bestätigt, obwohl über die Art und den Grad des Eindringens noch wenig bekannt ist. Nach P. Unna jr. dringen die meisten Vehikel nur bis in die mittlere Hornschicht vor; in den Haarbalgdrüsen gelangen sie bis in die Tiefe der Talgdrüsenmündungen. In die Schweißporen dringen sie wegen der entgegengesetzten Sekretströmungen gar nicht ein. A. Jolles äußert sich folgendermaßen:

„Fette und Wachse haben die Fähigkeit, in die oberen Schichten der Epidermis einzudringen. In welcher Weise dies geschieht, ob es bloß ein mechanisches Eindringen, eine Kapillaritätserscheinung ist, oder als Aufnahme durch die Hautsubstanz in der Art einer kolloidalen Lösung in den Keratinen der Epithelzellen gedacht werden muß, ist allerdings noch dahingestellt, jedenfalls aber wird die Haut dadurch aufgehellt, weich, geschmeidig, verliert eine etwa vorhandene abnorme Spannung, erhält Glanz und frisches Aussehen. Diese Aufnahmefähigkeit geht aber nach manchen Autoren noch weiter, insofern, als äußerlich applizierte Fette durch die Haarfollikel auch in die tieferen Hautschichten, das Corium und die Fetthaut eindringen und durch die Lymphbahnen in das But gelangen sollen, woraus sich die nach lange fortgesetzten, methodischen Fetteinreibungen beobachete Zu-

nahme des Körpergewichts und Besserung des Aussehens erklären würde. Bezüglich der Schnelligkeit der Aufnahme zumindest in die äußeren Epidermisschichten zeichnet sich das Wollfett ganz besonders aus. Dies dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß dieses ebenso wie das Eigenfett der Hornschichte einen hohen Gehalt an Chloresterinesteren besitzt, da ja von vornherein angenommen werden muß, daß die Haut für das Fett, welches in der Zusammensetzung ihrem Eigenfett am nächsten kommt, das größte Resorptionsvermögen besitzt. Die mineralischen Fette und Wachse hingegen, die in anderer Beziehung, nämlich was die Beständigkeit anbetrifft, gewiß große Vorzüge gegenüber den pflanzlichen und tierischen Fetten und Ölen besitzen, zeigen als sozusagen gänzlich körperfremde Substanzen eine weitaus geringere Resorbierbarkeit. Der Umstand, daß die Fette und Wachse in die Haut eindringen, ohne selbst chemisch auf sie zu wirken oder physikalisch (etwa durch Wasserentzug) eine Reizwirkung zu äußern, macht sie zusammen damit, daß durch geeignete Mischung von festen und flüssigen Repräsentanten der Klasse jeder gewünschte Grad von Viskosität und Schmierfähigkeit erzielbar ist und daß sie leicht wieder entfernt werden können, als Vehikel für Substanzen, die chemisch auf die Haut einwirken sollen, besonders wertvoll, so daß sie wohl die wichtigsten und am häufigsten verwendeten Salbengrundlagen darstellen."

Einen der wesentlichsten Punkte für die Beurteilung der Brauchbarkeit einer Salbengrundlage stellt die unter 5. aufgestellte Forderung ihrer leichten Aufnahme- und Abgabefähigkeit für inkorporierte Medikamente dar. Mit diesem Problem sollen sich die folgenden Ausführungen hauptsächlich beschäftigen.

Trotz mehrfacher Bearbeitung dieses Fragenkomplexes ist hier noch vieles von grundlegender Bedeutung ungeklärt. Auf den ersten Blick mag es wohl ebenso einfach wie lohnenswert erscheinen, die Aufnahme- und Abgabefähigkeit einer Salbe für Arzneistoffe einfach dadurch zu bestimmen, daß man die zu untersuchende Salbe mit einem bestimmten Prozentsatz des gewünschten Medikaments versetzt und nun beobachtet, in welcher Menge und mit welcher Schnelligkeit dieses Medikament an ein umgebendes Medium, z. B. Wasser, wieder abgegeben wird. Eine Trennung der Salbe von dem umgebenden Medium durch eine Membran, z. B.

eine Fischblase, würde die Versuchsanordnung den Verhältnissen an der menschlichen Haut noch mehr angleichen. Solche Versuche sind auch tatsächlich gemacht worden. So fand P. Unna die Schnelligkeit, mit der verschiedene Salbengrundlagen beigemengtes Phenolphthalein oder Acidum salicylicum wieder abgeben, absteigend vom Adeps suillus über Adeps lanae zum Vaselin, ein Ergebnis, das nach Bernhard und Strauch seine Erklärung darin findet, daß das Adeps suillus eine Öl-Wasser-Emulsion darstellt, aus der wasserlösliche Medikamente leichter in das umgebende Wasser hinüberdiffundieren können, als aus der Wasser-Öl-Emulsion Lanolin, in welcher das Wasser als disperse Phase fest in die geschlossene Phase Lanolin eingebettet ist, während endlich aus dem Vaselin so gut wie gar keine Diffusion stattfinden kann, da es überhaupt kein Wasser annimmt. So lehrreich derartige Untersuchungen und Erklärungsversuche auch sein mögen, so muß doch gesagt werden, daß mit der Feststellung der Eliminationskurve allein noch keinerlei Aufschluß über die an der Haut selber sich abspielenden Vorgänge gegeben ist. Mit der schnelleren Medikamentabgabe ist noch nicht gesagt, daß auch eine schnellere Resorption durch die Hornschicht stattfindet, denn die Haut ist nicht, wie man früher annahm, eine einfache Diffusionsmembran. Nach O Sprinz findet bei Aufbringen eines Medikaments auf die Haut vor der physiologischen Absorption eine physikalische Fixation statt, indem die Hornhaut das Mittel adsorbiert. Über die Resorption der verschiedenen Arzneimittel äußert sich Sprinz folgendermaßen:

„Die gesunde Haut mit unversehrtem Epithel resorbiert im allgemeinen die wasserlöslichen, perkutan angewendeten Mittel nicht. Man kann die Extremität einer Versuchsperson in eine Lösung giftigster Alkaloide eintauchen, ohne daß Vergiftungserscheinungen entstehen. Ist dagegen die Hautoberfläche beschädigt, so tritt sehr rasch eine Resorption ein. Läßt man zu Versuchszwecken den Vorderarm in eine Salzlösung (NaCl, $NaCO_2$ oder salicylsaures Natron) eintauchen, so ergibt sich durch Kontrolle des ausgeschiedenen Harns, daß die intakte Hand auch neutrale Salzlösungen gar nicht oder nicht merklich resorbiert. Selbst bei hohen Konzentrationen findet, wenn der Versuch nicht allzulange fortgesetzt wird, keine Resorption statt. Diese Tatsache ist wichtig für die Be-

urteilung des Wertes medizinischer Bäder. Bei protrahierten Bädern kommt es schließlich zu einer Aufquellung der Oberhaut, wodurch die Resorption in geringem Maße ermöglicht wird.

Für gewöhnlich wird eine Resorption verhindert durch den Talgüberzug der Haut sowie durch die in der Hornschicht vorhandenen Cholesterinester. Die physiologische Einfettung der Haut läßt es nicht zu, daß das Badewasser die Haut richtig benetzt. Eine Benetzung ist notwendig, wenn die Medikamente die Haut passieren sollen.

Im allgemeinen also resorbiert die gesunde Haut keine, auch keine giftigen Mittel; die ätzenden machen eine Ausnahme, weil sie die Hautdecke schädigen und dadurch die Aufnahme ermöglichen. Denn es gibt einige Arzneistoffe, die, wenn sie auf größere Flächen appliziert werden, Vergiftungserscheinungen hervorrufen können. Von den in der Hauttherapie viel angewandten Mitteln sind hier Chrysarobin und Naphthol, Pyrogallol und Resorcin zu nennen.

Auch die Salicylsäure kann von der Haut aus resorbiert werden, aber nicht deren Salze; also wird ein Pflaster mit salicylsaurem Natron niemals resorbiert, wenn es auch noch so lange liegen bleibt. Dagegen sind Todesfälle vorgekommen bei kutaner Anwendung einer 10proz. Salicylsäure-Teertinktur. Karbolsäure besitzt trotz ihrer energischen desinfizierenden Wirkung auf die Oberfläche nur ein sehr geringes Durchdringungsvermögen. Die intakte Haut ist auch für verdampfende Stoffe (Jod, Quecksilber) permeabel. Bei der Schmierkur wird täglich etwa 1 mg durch 1 qdm Haut aufgenommen, was ungefähr einem Drittel der Gesamtquecksilberresorption gleichkommt. Bei der Einreibung der grauen Salbe wird die Resorption nicht nur durch den mechanischen Akt des Reibens, sondern auch durch die vermehrte Blutzufuhr, die sich aus der Einreibung ergibt, begünstigt. Was die Durchgängigkeit der Haut für Blei und Quecksilber angeht, so ist die Applikation im fettigen Medium der wäßrigen Applikation physiologisch insofern gleichwertig, als auch bei ihr das Eindringen der gelösten Stoffe in osmotischen Vorgängen beruht. Die Einmassierung fettig gelöster Substanzen führt nur eine anfänglich beschleunigte Resorption herbei. Die mit Bleisalben angestellten Einreibungsversuche haben ergeben, daß die während der Versuchszeit im Tagesdurch-

schnitt durch 1 qdm Haut eintretende Bleimenge 0,1 bis 0,2 mg Blei beträgt. Die praktische Möglichkeit einer Bleivergiftung durch die Haut ist abzulehnen. Wenn wiederholt Todesfälle vorgekommen sind durch Anwendung eines bleihaltigen Gesichtspuders (flake white), so ist die Resorption des Bleis gastronitestinal und durch Inhalation erfolgt.

Reibt man Jodkali-Eucerin ein, so läßt sich das resorbierte Jodkalium durchschnittlich nach drei Stunden als Jod im Harn nachweisen. Die Ausscheidung des Jods aus dem Organismus dauert nach Applikation von 10 g der 10proz. Salbe bis 36 Stunden. Der beste Ort der Einreibung ist das Gesäß, die kleinste Dosis, welche noch eine positive Reaktion abgibt, beträgt für die 10proz. Jodkaliumsalbe 2,5 g. Das Studium der Aufnahme verschiedenartiger Arzneistoffe in fettigen Vehikeln ergibt, daß die Aufnahme der Hauptsache nach durch die Talgdrüsen stattfindet; auch die Marksubstanz der Haare nimmt deutlich Anteil. Ein kleiner Prozentsatz Zedernöl bewirkt bei verschiedenen Vehikeln eine Beschleunigung des Eindringens in die Haut. Gänseschmalz besitzt mit die höchste Penetrationskraft. Der Teil des Follikels, welcher unterhalb des Drüsenganges liegt, resorbiert nur noch sehr wenig."

In ähnlicher Weise äußert sich P. Unna jr., indem er schreibt:

„Wirkliche Resorption findet nur bei Medikamenten statt, die entweder in Gasform auftreten können (Halogene, Quecksilber, H_2S), oder bei den Keratolytika (Salicyl, Phenole) oder bei kaustischen Mitteln."

Nach Meyer-Gottlieb ist es außerdem für die Resorption eines Arzneistoffes von großer Bedeutung, ob es sich um einen lipoidlöslichen oder nicht lipoidlöslichen Stoff handelt:

„Indifferente nichtlipoidlösliche Stoffe, wie die meisten neutralen Salze, dringen nicht merklich durch die Epidermis hindurch, es sei denn, daß sie mechanisch in die mit lebendigem Epithel versehenen Talgdrüsen der Haut gelangen oder daß die Epidermis durch anhaltende Quellung in feuchter Wärme (langdauernd warme Bäder, Kataplasmen) wesentlich gelockert wird. Vorangehende Entfettung der Haut durch Behandeln mit Äther, Alkohol oder Chloroform erleichtert das Eindringen der Salze, Aus Salben werden lipoidlösliche Stoffe demnach nur dann von der Haut resor-

biert, wenn sie gründlich in die Haut eingerieben, nicht nur aufgestrichen werden. Die Beschaffenheit der Salbengrundlage — ob Fett, Wollfett oder Vaselin — ist auch von Einfluß auf die Resorption der darin enthaltenen medikamentösen Stoffe, doch lassen sich allgemeine Regeln darüber nicht aufstellen.

Fast alle flüchtigen, lipoidlöslichen Stoffe rufen sensible Reize und Rötung der Haut hervor, sie durchdringen leicht die Fettschicht der Haut und gelangen dann an die sensiblen Endapparate in und unter der Epidermis. Als derartige Hautreizmittel wirken Kohlensäure in den sogenannten Kohlensäurebädern, 20—40proz. Alkohol, Chloroform, Terpentinöl, die Balsamika, Kampfer, Arnika, Essigsäure, Ameisensäure, Ammoniak, verdünnte Alkalien, alkalihaltige Seifen, Schwefelalkalien."

E. Freund schreibt:

„Mit guten Methoden (Plethysmograph, Fleischer) war Aufnahme von Wasser nicht nachzuweisen, ebensowenig die von Salzen in wäßriger Lösung (Jodkali, Salicylsäure, Natron). Nach Filehne, der in der Durchtränkung der Epidermis mit Cholesterinfetten den Grund für den Schutz gegen Wassereindringen sieht, werden nur die lipoidlöslichen Substanzen aufgenommen (Schwefel, Sublimat, Bleiazetat, Jod, Eisenchlorid, Eisensulfat, die auch durch eine mit Lanolin getränkte Membran gehen), während Kochsalz, Kaliumchlorid, Jodkali, Eisenkarbonat, Arsen, Ungt. cinereum nicht aufgenommen werden. Auch nach Schwenkenbecher sind lipoidlösliche Stoffe von der Haut (von Mäusen) resorbierbar."

Aus den Angaben der zitierten Autoren scheint demnach übereinstimmend hervorzugehen, daß die Haut nur für solche Mittel permeabel ist, die entweder lipoidlöslich sind oder in Gasform auftreten können oder keratolytisch oder kaustisch wirken, dagegen wird die Resorptionsfähigkeit für Neutralsalze übereinstimmend verneint. Letztere Angabe scheint jedoch nach den Ergebnissen neuerer Forscher nicht unbedingt zutreffend zu sein. So zeigten Canals und Gidon, daß Jodkali auch aus solchen Salben resorbiert wird, denen, um die Bildung von freiem Jod zu verhindern, unterschwefligsaures Natron zugesetzt war, und widerlegten damit die zuerst von Hefftter aufgestellte Behauptung, daß aus Jodkalisalben nicht Jodkali als solches resorbiert wird, sondern daß zunächst eine Spaltung des Jodkali auf der Haut statt-

findet und erst dann freies Jod zur Resorption gelangt. Bei Anwendung von Jodkalilösungen in Form des feuchten Verbandes dagegen fiel bei genannten Untersuchern der Jodnachweis im Urin stets negativ aus.

In scheinbarem Gegensatz hierzu stehen Untersuchungsergebnisse E. Günthers, der auch bei Applikation von 2 proz. Jodkalilösungen, denen Thiosulfat zugesetzt war, in Form des feuchten Verbandes 2 bis 3 Stunden nach der Verbandanlegung im Urin Jod nachweisen konnte. Ebenso wurden angeblich Nitrate aus wäßrigen Lösungen bei gleicher Versuchsanordnung schnell resorbiert. Er folgert daraus die Tatsache der Resorbierbarkeit wäßriger Salzlösungen durch die intakte Haut. Dieses in auffallendem Gegensatz zu den Angaben aller anderen Autoren stehende Ergebnis dürfte sich dadurch erklären, daß der Untersucher Okklusivverbände aus Billrothbattist verwendete, wobei leicht Mazerationserscheinungen auftreten. Daß eine durch feuchte Wärme oder protrahierte Bäder mazerierte Haut gewisse Neutralsalze resorbiert, ist bekannt.

Die oben von Jolles angegebene Tatsache, daß von der intakten Haut wohl die Salicylsäure, nicht dagegen deren Salze resorbiert werden können, bedarf der Berichtigung bzw. Ergänzung, daß nach den Untersuchungen F. Sauerlands die Haut auch für Ester der Salicylsäure wie Methylium salicylium, Saligenin und Spirosal permeabel ist. In diesem Zusammenhang mag erwähnt werden, daß nach Horsters und Rothmann auch die 2-Phenylcinchoninsäure (Atophan) in Salbenform von der Haut resorbiert wird und mit gutem Erfolg therapeutisch verwendet werden kann.

Was die Resorption des Quecksilbers in Form der grauen Salbe durch die Haut betrifft, so scheint sie auch nach neueren Untersuchungeen von Zwick in der Tat außerordentlich gering zu sein im Verhältnis zu der durch Inhalation aufgenommenen Menge. Zwick fand in den nach Einreibung mit grauer Salbe aus der Tiefe der Epidermis angefertigten mikroskopischen Schnitten die Hauptmasse in den Taschen der Haarbalgdrüsenfollikel und in den Mündungen und Ausführungsgängen der Talgdrüsen, dagegen kein Quecksilber in der intakten Epidermis und in der Cutis. Kontrolluntersuchungen in den folgenden Wochen ergaben,

daß das eingeriebene Quecksilber allmählich durch Abstoßung der Hornschicht wieder entfernt wird, wobei sich das metallische Quecksilber in kristallinische Salze umwandelt. Nach 4 Wochen war kein Quecksilber mehr in der Haut nachweisbar.

Aus dem Vorangegangenen wird ersichtlich, daß der Grad und die Schnelligkeit der Resorption von Arzneistoffen aus den verschiedenen Salbengrundlagen weitgehend abhängig ist von folgenden Faktoren:

1. der chemischen Natur des zugesetzten Arzneistoffes (ob wasserlöslich oder nicht, lipoidlöslich oder nicht, keratolytisch oder nicht);
2. dem Zustand der Haut (d. h. ob gesunde oder entzündlich erkrankte, hyperkeratotische oder epithelverletzte Haut vorliegt;
3. der Beschaffenheit der Salbengrundlage;
4. der Applikationsweise (ob Einreibung der Salbe oder Salbenverband.

Daß außer den angeführten Faktoren der sachgemäßen Zubereitung der Salbe, d. h. einer möglichst feinen und gleichmäßigen Verteilung des Arzneistoffes in der Salbengrundlage für die Resorption eine bedeutsame Rolle zukommt, sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Nimmt man als Maß der Resorptionsfähigkeit der Haut für den wirksamen Bestandteil einer Salbe dessen qualitatives und quantitatives Verhalten bei der Ausscheidung im Harn, so ist man bei der Wahl von Arzneistoffen für derartige Versuche auf Körper angewiesen, die, ohne vom Körper zerstört oder aufgespeichert zu werden, vollständig oder doch vorwiegend im Urin wieder ausgeschieden werden. Das mag der Grund dafür sein, daß sich fast alle bisher angestellten Resorptionsversuche mit verschiedenen Salbengrundlagen auf das Studium der Ausscheidungsverhältnisse bei Jod und Salicylsäure bzw. deren Salzen beschränken, beides Körper, für welche oben genannte Forderungen praktisch zutreffen und für deren qualitativen und quantitativen Nachweis im Urin relativ einfache Methoden vorliegen.

Neuere Untersuchungen von Devrient, der die Zerstörbarkeit der Salicylsäure durch tierisches Gewebe behauptet und auch eigene Versuche über die Ausscheidung von Natrium Sali-

cylicum nach intraveniöser Injektion lassen allerdings die Richtigkeit der bisher allgemein vertretenen Ansicht, daß die Salicylsäure völlig als solche wieder aus dem Körper ausgeschieden wird, fraglich erscheinen. Der Umstand jedoch, daß sowohl bei früheren Arbeiten als auch bei eigenen Versuchen die unter gleichen Versuchsanordnungen applizierten Salicylsäuremengen auch so gut wie gleiche Ausscheidungswerte ergaben, berechtigt zu der Annahme, daß, wenn schon eine Zerstörbarkeit der Salicylsäure durch den Körper zugegeben werden muß, diese doch immer den prozentual gleichen Teil der eingeführten Menge betrifft, so daß also die gute Brauchbarkeit der Salicylsäure für Ausscheidungsversuche unverändert bestehen bleibt. Daß die durch Schweiß und Fäces ausgeschiedenen Salicylsäuremengen so gering sind, daß sie bei Resorptionsversuchen praktisch vernachlässigt werden können, ist bekannt.

Die ersten eingehenderen Versuche über die perkutane Resorption von Jod und Jodkalium aus verschiedenen Salbengrundlagen wurden im Jahre 1900 von Lion und im Jahre 1904 von Hirschfeld und Pollio unternommen. Es ergab sich, daß aus Vaselin-, Vasogen- und Adeps suillus-Salben wesentlich mehr Jod resorbiert wird als aus Lanolinsalben. Später untersuchte Fauconnet andere Salbengrundlagen und fand, daß Naphthalan, Ungt. refrigerans, Ungt. Glycerini, Cereum und Ceratum Cetacei die Jodresorption begünstigen, während bei Fetron-Jodkalisalzen der Jodnachweis im Urin stets negativ ausfiel. Sowohl die im Jahre 1905 angestellten Jothionversuche Wesenbergs, welcher feststellte, daß 50% des aufgetragenen Jothions von der Haut aus resorbiert werden können, als auch die nach ihm erschienenen Arbeiten von B. Lipschütz, F. Lifschitz und Nagelschmidt, welche Untersuchungen über die perkutane Darreichung von Jodpräparaten anstellten, lassen ein Urteil über die Ausscheidungsverhältnisse bei Verwendung verschiedener Salbengrundlagen nicht zu. Eingehender hat sich F. Sauerland im Jahre 1912 mit den Zeit- und Mengenverhältnissen bei der Resorption von Jothion aus verschiedenen Salbengrundlagen beschäftigt. Er fand, daß bei Einreibung 25 proz. Salben bis zu 40% Jothion resorbiert werden können, und zwar am meisten aus Vaselin, weniger aus Adeps suillus und am wenigsten aus Adeps

lanae. Auch Canals und Gidon fanden bei ihren Untersuchungen über die Resorption von Jod aus Jodkalisalzen, daß Lanolin im Gegensatz zu anderen Salbengrundlagen, welche sich ziemlich gleichmäßig verhielten, die Resorption von Jod verzögert.

Die Salicylsäure und ihre Verbindungen wurden zuerst von Bourget im Jahre 1893 zu perkutanen Resorptionsversuchen verwendet, und zwar fand er, daß aus Vaselin- und Glycerinsalben weniger Acidum salicylicum von der Haut resorbiert wird als aus Schweinefettsalben. Ebenso verhielten sich die Salbengrundlagen bei Verwendung des Salacetols, nur daß hier die Gesamtmenge des resorbierten Salacetols weit geringer war als die der Salicylsäure unter gleichen Versuchsbedingungen. Der erste sich eingehender mit der Resorption der Salicylsäure beschäftigende Versuch stammt wiederum von Sauerland, und zwar verwendete er, um eine Hautreizung zu vermeiden, nicht die reine Salicylsäure, sondern die Verbindungen Methylium salicylicum und Spirosal in 25 proz. Salben, von denen je 3 g in die Haut eingerieben wurden. Die eingeriebene Hautpartie wurde durch einen Okklusivverband aus Mosetig-Battist luftdicht abgeschlossen. Es ergaben sich Ausscheidungswerte bis zu 15,4% der aufgetragenen Menge, und zwar wurde bei Verwendung von Spirosal am meisten resorbiert aus Adeps lanae, es folgen Vaselin und Schweinefett. Bei Verwendung von Methylium salicylicum begünstigte Vaselin die Resorption mehr als Adeps suillus und Adeps lanae. Versuche mit Saligeninsalben wurden wegen Hautreizung aufgegeben. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen Sauerlands stehen neuere Untersuchungen von Bonsdorff, v. Tallquist und Teermann, welche angeben, daß die Salicylsäure aus Vaselin ebenso gut resorbiert wird wie aus tierischen Fetten, wohingegen Salicylpräparate in flüchtigen Lösungsmitteln den Fettpräparaten, was die Resorption anbetrifft, überlegen sein sollen.

Versucht man, aus diesen bisher vorliegenden Untersuchungen sich über die bei der üblichen Salicyl- und Jodsalbentherapie tatsächlich obwaltenden Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse ein einwandfreies Urteil zu bilden, so stößt man bei der Verschiedenartigkeit der Resultate auf große Schwierigkeiten. Die teilweise recht erheblich voneinander abweichende Ergebnisse der einzelnen Untersucher sind sicherlich zum Teil durch die verschie-

denartige Applikationsweise der Salben bedingt. Bei den Versuchen, bei denen eine bestimmte Salbenmenge in die Haut eingerieben wurde, spielt außerdem die unkontrollierbare Intensität des Einreibens eine ausschlaggebende Rolle. Überdies wird bei Einreibungsversuchen die Möglichkeit, für die einzelnen Salbengrundlagen gleichartige Versuchsbedingungen zu schaffen, noch dadurch sehr erschwert, daß sie in bezug auf die Größe ihrer Schmierfläche recht erheblichen Schwankungen unterliegen. Zu den im übrigen sehr exakt ausgeführten Versuchen Sauerlands muß bemerkt werden, daß bei Anlegung von Mosetig-Battist-Verbänden über der eingeriebenen Hautpartie mit Quellungs- und Mazerationserscheinungen zu rechnen ist, ganz abgesehen davon, daß diese Applikationsform ebensowenig wie die Verwendung 25proz. Salben den in der Dermatotherapie im allgemeinen vorliegenden Verhältnissen entspricht. Wenn außerdem Sauerland glaubt, bei seinen Versuchen jede Irritation der Haut durch das der Salbengrundlage inkorporierte Medikament vermeiden zu müssen und deshalb nur kompliziert gebaute Verbindungen wie Jothion, Spirosal und Methylium salicylicum verwendet, so ist dagegen einzuwenden, daß man, vorausgesetzt daß die Salbengrundlage selber sich als reizlos erweist, zweifellos berechtigt ist, eine eventuell auftretende Rötung oder Epithelabschilferung eben als Ausdruck einer entsprechend größeren Ad- bzw. Absorption des betreffenden Medikaments aufzufassen, so daß also kein Grund vorliegt, die für die Haut allerdings nicht indifferenten, therapeutisch aber am häufigsten verwendeten Jod- und Salicylsäurepräparate von Resorptionsversuchen auszuschließen. Praktisch jedenfalls spielen die von Sauerland verwendeten Präparate kaum eine Rolle.

Um besser als die genannten Voruntersucher zu einem klaren Urteil über die in der Praxis vorherrschenden Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse bei Verwendung verschiedener Salbengrundlagen zu kommen, haben wir nun selbst Resorptionsversuche ausgeführt, wobei besonderer Wert darauf gelegt wurde, die Versuchsanordnung so zu treffen, daß sie einerseits möglichst genau einer in der Dermatotherapie üblichen Applikationsform entsprach, andererseits aber auch gestattete, für die einzelnen Salbengrundlagen vollkommen gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen. Zur Erfüllung dieser Forderungen schien am geeignetsten der ge-

wöhnliche dermatologische Salbenverband, und zwar wurde die Ausscheidungskurve im Urin nach Anwendung 5% Acidum salicylicum enthaltender Salben untersucht.

Für den quantitativen Nachweis der Salicylsäure im Urin lagen die relativ einfachen Methoden von Sauerland und Keller vor, die sich in mehreren Kontrollversuchen als hinreichend genau erwiesen. Auch Devrient, der unter anderen nach der Sauerlandschen Methode arbeitete, bezeichnet sie als zuverlässig und betont ihre Unkomplizertheit gegenüber anderen Salicylsäurenachweismethoden. Der Salbenverband stellt eine in der Dermatotherapie sehr gebräuchliche Applikationsform dar, überdies bietet er aber für Resorptionsversuche den großen Vorteil, daß er es ermöglicht, mit gleichen Salbenmengen, ganz unabhängig von der Größe ihrer Schmierfläche, auch gleich große Hautflächen zu beschicken. Außerdem kommt bei dieser Versuchsanordnung die durch die verschiedene Intensität des Einreibens bedingte Fehlerquelle in Fortfall. Ein scheinbarer Nachteil des Salbenverbandes besteht in der je nach Fettgehalt und Viskosität der Salbengrundlage sehr wechselnden Imbibition des Verbandmaterials. Dieser Nachteil ist aber, wie gesagt, nur ein scheinbarer, da er seine Gültigkeit verliert, sobald es dem Untersucher darauf ankommt, nicht unter irgendwelchen künstlich geschaffenen Versuchsbedingungen, sondern unter den in der Praxis tatsächlich vorliegenden Verhältnissen zu untersuchen. Die Anwendung der Salicylsäure in einer Konzentration von 5% entspricht einer der therapeutisch am häufigsten verwendeten Konzentrationen. Daß wir in dem irritablen Verhalten der Haut gegenüber der reinen Salicylsäure keinen Grund sehen, ihr die Eignung für Resorptionsversuche abzusprechen, wurde schon gesagt, es mag aber in diesem Zusammenhang noch besonders hervorgehoben werden, daß wir gerade bei den für die Haut nicht indifferenten Medikamenten die Anstellung von Resorptionsversuchen für außerordentlich wertvoll halten. Gerade hier sind objektive Untersuchungsmethoden notwendig, und Resorptionsversuche scheinen wie kaum eine andere Methode geeignet, uns dem erstrebenswerten Ziel einer Normierung bzw. Standardisierung der verschiedenen Salbengrundlagen wesentlich näher zu bringen.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen:

2,5 g Acidum salicylicum wurden vor jedem Versuch frisch mit 47,5 g der zur Untersuchung gelangenden Salbengrundlage durch einhalbstündliches Verreiben in einer Porzellanschale gründlich gemischt. Soweit es sich um wasseraufnahmefähige Salben handelte, wurden die 2,5 g Acidum salicylicum zunächst in 10 ccm heißen Wassers verrührt und diesem Gemisch dann allmählich 37,5 g der Salbengrundlage unter ständigem Umrühren zugefügt. Von der auf diese Weise frisch bereiteten 5 proz. Salbe wurden 15 g auf einem $9 \times 17 = 150$ qcm großen Leinenlappen möglichst gleichmäßig verstrichen und auf die Unterschenkelbeugeseite aufgelegt. Der Unterarm erwies sich als ungeeignet, da hier tagsüber leicht eine Verschiebung des Verbandes und damit eine leichte Massagewirkung eintrat. Über den an den Ecken mit kurzen Heftpflasterstreifen fixierten Leinenlappen wurden 2 Lagen Verbandmull und 2 Lagen Zellstoff gelegt und darauf einige zirkuläre Bindentouren um den Unterschenkel geführt, die wiederum am Rande mit Heftpflasterstreifen gut fixiert wurden. Der Verband wurde morgens um 8 Uhr nach Entleerung des Nachturins angelegt und blieb genau 24 Stunden liegen. Die Urinentleerung erfolgte bis abends um 12 Uhr in zweistündlichen Portionen, von da ab wurde nach 24, 28 und 48 Stunden untersucht. Für jeden Versuch wurde ein Kontrollversuch ausgeführt, bei dem jedoch die im Urin enthaltene Salicylmenge nur ganztägig gemessen wurde. Da die Versuche sämtlich Selbstversuche waren, wurde zwischen je zwei Versuchen, die an derselben Hautpartie angestellt wurden, eine Pause eingelegt, die wenigstens 8 Tage, bei vorhandener Reizung jedoch bis zu mehreren Wochen betrug.

Bei der quantitativen Bestimmung der Salicylsäuree wurde nach einer Methode verfahren, die mit ganz geringen Abweichungen eine Kombination der von Sauerland für Urin und der von Keller für Blut angegebenen Salicylsäuremessung darstellt. Die Messung gestaltete sich genau folgendermaßen:

10 ccm Harn werden in einem Schütteltrichter mit der etwa gleichen Menge Ammoniumsulfat gesättigt und mit einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Dann wird mit dem doppelten Volumen eines Gemisches von 3 Teilen leicht siedendem (30—50°) Petroläther und 2 Teilen Chloroform ausgeschüttelt. Der Petroläther-Chloroform-Extrakt, der bei kleinen

Salicylsäuremengen (bis etwa 20 mg auf 10 ccm Harn) jetzt sämtliche Salicylsäure nach einmaligem Ausschütteln enthält, wird nunmehr von dem ausgeschüttelten Urin getrennt, indem man letzteren abfließen läßt. Die Trennung hat besonders sorgfältig zu erfolgen, da etwa in dem Extrakt noch vorhandene Urinreste die spätere Farbreaktion mit der Eisenchloridlösung stören. Das von Sauerland zu diesem Zweck verwendete Durchgießen des Petroläther-Chloroform-Gemisches durch ein Faltenfilter, wobei sich geringe Substanzverluste schwer vermeiden lassen, ersetzten wir durch kurzes Stehenlasen in flachen Porzellanschalen und darauffolgendes vorsichtiges Abgießen. Dabei bleiben eventuell mitgerissene Urintröpfchen an der Porzellanschale haften. Der auf diese Weise isolierte Auszug wird in einem Schütteltrichter mit 10 ccm einer durch entsprechende Verdünnung frisch hergestellten 0,1 promill. Eisenchloridlösung ausgeschüttelt. Bei kleinen Salicylsäuremengen geht jetzt sämtliche Salicylsäure in die Eisenchloridlösung über, diese violett färbend. Der violett gefärbte Extrakt wird dann in einem Autenrieth-Kolorimeter mit einer wäßrigen Salicylsäurelösung von bekanntem Salicylsäuregehalt verglichen. Die jeweils frisch herzustellende Vergleichslösung erhält man dadurch, daß man je nach der zu erwartenden Salicylmenge 2 bis 10 ccm einer 1 promill. wäßrigen Acid. salicylicum-Lösung mit 0,1-promill. Eisenchloridlösung auf 100 ccm auffüllt. Die Ablesung am Kolorimeterkeil ergibt dann durch eine bequeme Umrechnung den Gehalt des Urins an Salicylsäure. Diese Methode entspricht im Prinzip genau der von Sauerland angewendeten, nur wurde unter Anlehnung an die von Keller für die Salicylmessung im Blut ausgearbeitete Methode statt Eisenalaunlösung Eisenchloridlösung und statt des Titrierverfahrens die nicht weniger genaue, aber bequemere Messung mit dem Autenrieth-Kolorimeter benützt.

Die auf diese Weise zur Untersuchung gelangenden Salbengrundlagen waren folgende: Pasta Zinci, Adeps suillus benzoatus, Vaselinum flavum americanum, Lanolinum anhydricum, Eucerinum anhydricum, Physiol A, B und C, letztere fünf Salben mit einem Wasserzusatz von je 20%. Die verwendete Zinkpaste hatte folgende Zusammensetzung: Zinc. oxydat. 54,0, Talc. 4,0, Ad. Lanae 32,0, Ol. jecor. aselli benzoat. 10,0.

Die Physiolsalben sind das Produkt chemisch vorbehandelter

Polyosen. Die Polysaccharidgelen (Pflanzenschleime) sind als quellungsfähige und in frischem Zustand indifferente Salbengrundlagen bereits bekannt, doch sind sie in hygienisch einwandfreier Form nicht lange haltbar. Außerdem haben sie unangenehme klebrige und glitschige Eigenschaften. Durch ein besonderes als „Vulkanisation" der Polyosen bezeichnetes Verfahren gelang es nun L. Zakarias, eine teils chemische, teils mehr oder minder lockere Adsorptionsverbindung der Polysaccharidgelen mit den Polyosen zu erreichen, wodurch erstens die Klebrigkeit verschwindet und zweitens die Polyosengele dauernd haltbar werden. Praktisch von Wichtigkeit ist die gegenüber Fettsalben um das Fünffache erhöhte Schmierfähigkeit, ferner die Tatsache, daß das Wasser in ihnen nicht als Emulsionswasser, sondern als Quellungswasser enthalten ist. Das Physiol A ist vollkommen fettfrei, während Physiol B und C 30 bzw. 50% Lipoid enthalten und mit diesem ein lockeres, in der Hitze trennbares Mischkolloid bilden.

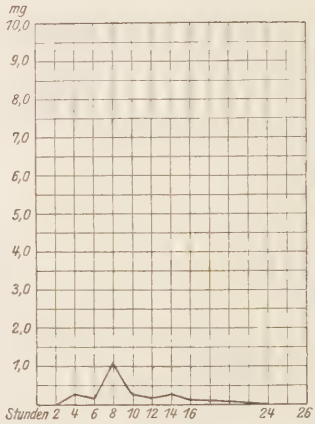
Über die Zeit- und Mengenverhältnisse bei der Ausscheidung geben nachstehende Tabellen und Kurven Aufschluß. Bei den Kurven sind auf der Ordinate die Salicylmengen in Milligramm, auf der Abszisse die Zeiten in zweistündlichen Intervallen abgetragen. Es muß hierzu noch bemerkt werden, daß die kurvenmäßige Darstellung von der 16. Stunde ab nicht genau den wirklichen Ausscheidungsverhältnissen entspricht, da der nach 24 Stunden gefundene Ausscheidungswert einer achtstündlichen Urinmenge entspricht und so ein Ansteigen der Kurve vorgetäuscht wird. Von einer willkürlichen Verteilung dieser achtstündlichen Ausscheidungsmenge auf vier zweistündliche Portionen wurde jedoch Abstand genommen. Da die Messung nach 28 und 48 Stunden in keinem Falle noch quantitativ erfaßbare Salicylmengen ergab, wurden diese Zeiten in die Kurven nicht mit eingetragen. Zu dem als Kontrollversuch für Physiol C angegebenen Wert ist zu bemerken, daß er aus noch zu besprechenden Gründen einen aus drei Kontrollversuchen gefundenen Mittelwert darstellt. Die bei Verwendung von Physiol A gefundenen Eliminationswerte wurden nur der Vollständigkeit halber mit in die Kurven aufgenommen. Da es sich als solches schon als hautreizend erwies, ist ein Vergleich des Ausscheidungswertes mit dem der übrigen an sich nicht reizenden Salbengrundlagen nur mit Einschränkung ge-

stattet. Die letzte Tabelle und Kurve stellt die verschiedenen Salbengrundlagen nach der Menge der zur Ausscheidung gelangten Gesamtwerte geordnet dar.

Adeps suillus

Hauptversuch 12. VII. bis 13. VII. 1926, linker Unterschenkel.
Kontrollversuch 15. IX. bis 16. IX. 1926, rechter Unterschenkel.

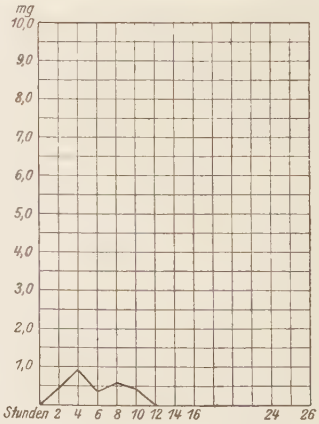
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure mg	Salicylsäure %	Kontrollversuche %
2	38	—	—	
4	82	0,26	0,035	
6	58	0,16	0,021	
8	130	1,01	0,135	
10	76	0,27	0,036	
12	74	0,19	0,025	
14	182	0,25	0,033	
16	56	0,10	0,013	
24	122	—	—	
Gesamtmenge	818	2,24	0,298	0,261



Pasta Zinci

Hauptversuch 15. VII. bis 16. VII. 1926, rechter Unterschenkel.
Kontrollversuch 18. IX. bis 19. IX. 1926, linker Unterschenkel.

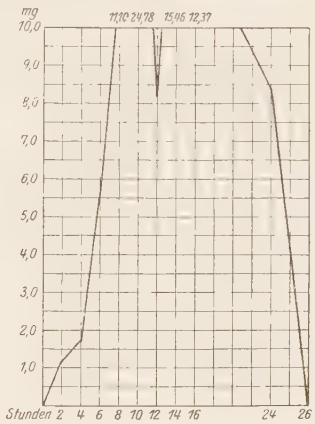
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure mg	Salicylsäure %	Kontrollversuche %
2	34	0,44	0,059	
4	106	0,95	0,127	
6	136	0,35	0,047	
8	186	0,60	0,080	
10	186	0,48	0,064	
12	150	—	—	
14	98	—	—	
16	158	—	—	
24	246	—	—	
Gesamtmenge	1296	2,82	0,377	0,252



Physiol C (mit 20 % Aqua dest.)

Hauptversuch 18. VII. bis 19. VIII. 1926, rechter Unterschenkel.
Kontrollversuche 25. II., 1. III. und 16. III. 1927, linker Unterschenkel.

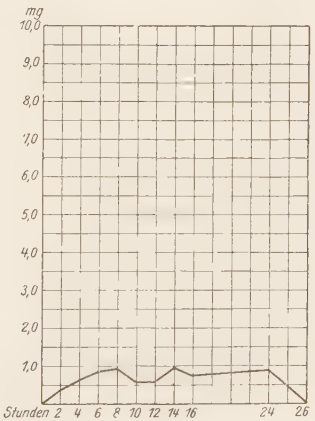
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure mg	Salicylsäure %	Kontrollversuch %
2	98	1,18	0,157	
4	58	1,70	0,227	
6	128	5,38	0,717	
8	75	11,10	1,480	
10	177	24,78	3,304	
12	98	8,13	1,084	
14	110	15,46	2,061	
16	159	12,37	1,649	
24	296	8,42	1,123	
Gesamtmenge	1199	88,52	11,802	10,689



Lanolinum anhydricum (mit 20 % Aqua dest.)

Hauptversuch 23. VII. bis 24. VII. 1926, linker Unterschenkel.
Kontrollversuch 2. IX. bis 3. IX. 1926, linker Unterschenkel.

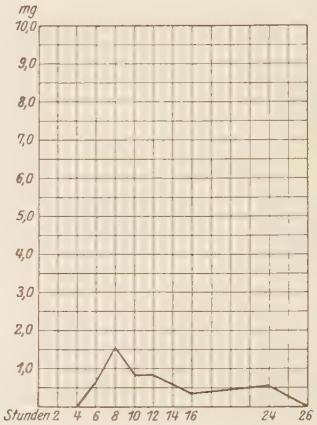
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure mg	Salicylsäure %	Kontrollversuch %
2	108	0,38	0,051	
4	88	0,60	0,080	
6	90	0,83	0,111	
8	105	0,91	0,121	
10	40	0,58	0,077	
12	72	0,58	0,077	
14	66	0,92	0,123	
16	56	0,73	0,097	
24	278	0,88	0,117	
Gesamtmenge	903	6,41	0,854	0,832



Vaselinum flavum americanum.

Hauptversuch 2. VIII. bis 3. VIII. 1926, rechter Unterschenkel.
Kontrollversuch 9. VIII. bis 10. VIII 1926, linker Unterschenkel.

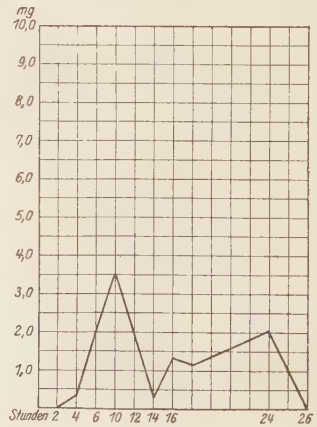
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure mg	Salicylsäure %	Kontrollversuch %
2	108	—	—	
4	98	—	—	
6	112	0,63	0,094	
8	230	1,59	0,212	
10	142	0,82	0,109	
12	136	0,82	0,109	
14	150	0,60	0,080	
16	94	0,43	0,057	
24	646	0,52	0,069	
Gesamtmenge	1716	5,51	0,720	0,593



Physiol A (mit 20% Aqua dest.)

Hauptversuch 15. VIII. bis 16. VIII. 1926, rechter Unterschenkel.
Kontrollversuch 7. III. bis 8. III. 1927, linker Unterschenkel.

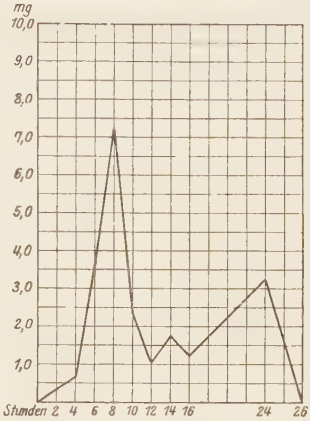
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure mg	Salicylsäure %	Kontrollversuch %
2	92	—	—	
4	74	0,36	0,048	
6	108	1,98	0,264	
8	150	3,56	0,475	
10	122	1,90	0,253	
12	54	0,29	0,039	
14	184	1,32	0,176	
16	62	1,15	0,153	
24	242	2,07	0,276	
Gesamtmenge	1088	12,36	1,684	3,025



Physiol B (mit 20% Aqua dest.)

Hauptversuch 22. VIII. bis 23. VIII. 1926, linker Unterschenkel.
Kontrollversuch 17. XI. bis 18. XI. 1926, rechter Unterschenkel.

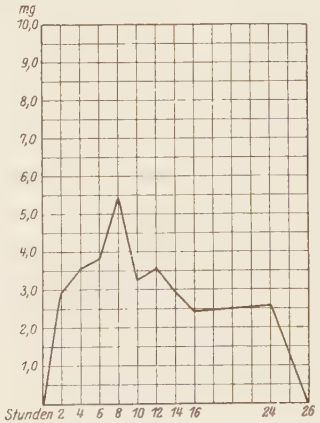
Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure %	Salicylsäure mg	Kontrollversuch %
2	173	0,32	0,043	
4	152	0,67	0,089	
6	186	3,56	0,475	
8	115	7,33	0,977	
10	90	2,35	0,313	
12	138	1,08	0,144	
14	156	1,75	0,233	
16	135	1,28	0,171	
24	405	3,25	0,433	
Gesamtmenge	1550	21,59	2,878	2,653



Eucerinum anhydricum (mit 20% Aqua dest.)

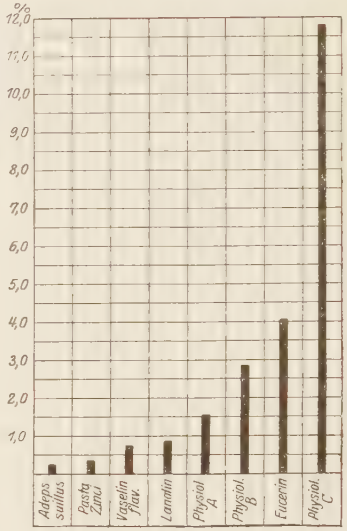
Hauptversuch 7. I. bis 8. I. 1927, rechter Unterschenkel.
Kontrollversuch 15. I. bis 16. I. 1927, linker Unterschenkel.

Stunden	Harnmenge ccm	Salicylsäure %	Salicylsäure mg	Kontrollversuch %
2	126	2,95	0,393	
4	98	3,54	0,472	
6	154	3,80	0,507	
8	115	5,45	0,727	
10	147	3,39	0,452	
12	93	3,51	0,468	
14	175	2,98	0,397	
16	183	2,43	0,324	
24	296	2,56	0,341	
Gesamtmenge	1387	30,61	4,081	4,443



Gesamtmengen der ausgeschiedenen Salicylsäure in Prozent der aufgetragenen Menge.

Salbengrundlage	Ausgeschied. Salicylsäure Gesamtmenge in %	
	Hauptversuch	Kontrollvers.
Adeps suillu	0,298	0,261
Pasta Zinci	0,377	0,252
Vaselin flav.	0,720	0,593
Lanolin	0,854	0,832
Physiol A	1,684	3,025
Physiol B	2,878	2,653
Eucerin	1,081	4,443
Physiol C	14,802	10,689



Bevor auf eine Auswertung der Kurven näher eingegangen wird, sei noch das Verhalten von Haut und Verbandmaterial nach jedem Versuch durch folgende Tabelle kurz demonstriert:

Salbengrundlage	Verbandmaterial	Haut	Bemerkungen
Adeps suillus	Salbe fast völlig vom Verband aufgesogen	Unverändert	In den folgenden Tagen keine Epithelabschilferung
Lanolin	Nur teilweise vom Verband aufgesogen, noch messerrückendicke Schicht auf dem Leinenlappen	Eben erkennbare Rötung und Jucken	Nach 48 Stunden geringe Epithelabschilferung
Vaselin	Teilweise vom Verband aufgesogen, zum größten Teil in unveränderter Konsistenz auf dem Leinenlappen	Ganz leichte Rötung u. geringes Jucken	Keine Epithelabschilferung

Salbengrundlage	Verbandmaterial	Haut	Bemerkungen
Pasta Zinci	Verband leicht fettig imbibiert, Paste von vermehrter Konsistenz (teigig)	Unverändert	Keine Epithelabschilferung
Eucerin	Wie bei Lanolin, Fettschicht auf dem Leinenlappen, jedoch nicht so weich	Leichte Rötung, Jucken	Leichte Epithelabschilferung
Physiol A	Salbe zu einer spröden pergamentartigen Schicht auf dem Leinenlappen eingetrocknet	Geringe Rötung, Jucken	Nach 48 Stunden leichte Epithelabschilferung
Physiol B	Verband fettig imbibiert, Leinenlappen pergamentartig, der Haut zugekehrte Seite schlüpfrig feucht	Rötung, Jucken	Epithelabschilferung
Physiol C	Wie bei Physiol B, nur verstärkt und Leinenlappen weniger spröde	Rötung, stärkeres Jucken	Epithelabschilferung

Aus den Tabellen und Kurven ist ohne weiteres ersichtlich, daß die Ausscheidung bzw. Resorption der Salicylsäure aus den verschiedenen Salbengrundlagen in weiten Grenzen zwischen 0,26 und 10,8% der aufgetragenen Menge schwankt, und zwar verhalten sich für die Salbengrundlagen in der Reihenfolge Adeps suillus, Pasta Zinci, Vaselin, Lanolin, Physiol A, Physiol B, Eucerin, Physiol C die zur Ausscheidung gelangten Salicylmengen ungefähr wie 1 : 1,2 : 2,4 : 3,0 : 8,4 : 10,0 : 15,0 : 40,0. Der Umstand, daß mit Ausnahme von Physiol A und Physiol C die Kontrollversuche mit den Hauptversuchen gut übereinstimmende Werte ergaben, beweist, daß es sich bei diesen Resultaten nicht um Zufallsergebnisse handelt, sondern daß, jedenfalls für die Applikation in Form des Salbenverbandes, eine gewisse Gesetzmäßigkeit vorliegt. Die größere Abweichung bei Physiol A dürfte sich dadurch erklären, daß das Physiol A als solches schon die Haut irritiert, ebenso werden bei Physiol C wegen der stärkeren keratolytischen Prozesse auf der Haut größere Abweichungen verständlich. Immerhin stimmt auch hier der Mittelwert aus den drei Kontrollversuchen, die im einzelnen Werte von 5,5, 11,57 und 15,00% ergaben, mit dem Hauptversuch gut überein.

Zeitlich verhalten sich die Ausscheidungskurven so, daß bei den meisten Salben bereits 2 Stunden nach der Verbandanlegung Salicylsäure im Urin ausgeschieden wird. Nur bei Adeps suillus, Vaselin und Physiol A beginnt die Ausscheidung erst in der vierten Stunde. Bei allen Grundlagen wird bis zur vierundzwanzigsten Stunde, also während der ganzen Zeit der Verbandanlegung, Salicylsäure ausgeschieden, nur bei Pasta Zinci und Adeps suillus ist die Ausscheidung bereits nach der zwölften bzw. sechzehnten Stunde beendet. Ein Maximum erreicht die Ausscheidung bei allen Salbengrundlagen bis auf Pasta Zinci in der achten bis zehnten Stunde nach der Verbandanlegung.

Eine Erklärung für die sehr verschieden hohe Resorption läßt sich aus den Versuchen naturgemäß nicht ableiten, es sei denn, daß die Beschaffenheit des Verbandmaterials gewisse Hinweise gibt. So wird die angesichts der U n n a schen Versuche auffallend geringe Resorption aus Schweinefett hauptsächlich dadurch bedingt sein, daß das Schweinefett infolge seines niedrigen Schmelzpunktes fast vollständig vom Verbandzeug aufgesogen wird, und für die geringen Werte bei der Zinkpaste ist sicherlich zum großen Teil die teigige Konsistenz der Paste verantwortlich zu machen. Auffallend ist ferner die höhere Resorption aus allen den Salben, welche Wasser in sich aufnehmen können. Die Tatsache, daß die Salicylsäure in geringem Maße, nämlich im Verhältnis 1 : 500, in Wasser löslich ist, mag hierbei sehr wohl eine Rolle spielen.

Für die Therapie ergibt sich aus dem Gesagten die Notwendigkeit, die Wahl unter den Salbengrundlagen dem jeweils beabsichtigten Intensitätsgrad der Salicylwirkung anzupassen, bzw. wenn eine bestimmte Salbengrundlage zur Anwendung gelangen soll, die Konzentration entsprechend zu ändern. Die Lehrbücher enthalten durchweg die Angabe, daß die Salcylsäure als Salbe in einer Konzentration von 10—20% stark keratolytisch und in einer Konzentration von $^1/_2$—2% leicht keratoplastisch wirkt. Die Konzentration von 5% soll gewissermaßen eine Konzentrationsschwelle darstellen, indem die Salicylsäure hier gerade anfängt, auf der intakten Haut makroskopisch deutlich sichtbare keratolytische Veränderungen hervorzurufen. Unsere Versuche zeigen jedoch, daß diese Angabe nur mit Einschränkung richtig ist.

Schon eine Betrachtung der über das Verhalten der Haut nach der Verbandabnahme orientierenden Tabelle zeigt, daß bei Verwendung 5proz. Salben nur bei Lanolin und Vaselin ungefähr die Konzentrationsschwelle erreicht ist. Ein Vergleich der Ausscheidungswerte gestattet hier eine noch feinere Unterscheidung, als es durch den bloßen Vergleich der makroskopisch fast gleichen Erscheinungen wie Rötung, Jucken und geringe Epithelabschilferung möglich ist, und zeigt, daß die Salicylsäure im Lanolin in dieser Konzentration bereits stärker keratolytisch wirkt, als im Vaselin. Für Pasta Zinci und Adeps suillus muß die Konzentrationsschwelle höher liegen als bei 5%, für Eucerin, Physiol A, B und C dagegen bedeutend niedriger. Es hat demnach jede Salbengrundlage für Salicylsäure ihre eigene Konzentrationsschwelle. Für Vaselin und Lanolin, appliziert in Form des Salbenverbandes, liegt sie bei ungefähr 5%, was einer Ausscheidung von 0,5—0,8% der aufgetragenen Salicylmenge im Urin entspricht. Selbstverständlich wäre es falsch, aus den in den Tabellen angegebenen Ausscheidungswerten die Konzentrationsschwelle auch für die übrigen Salbengrundlagen einfach errechnen zu wollen, da kaum anzunehmen ist, daß die Resorption mit der Konzentration genau parallel geht. Vielmehr steht zu vermuten, daß die Kurve der Resorption bei steigender Konzentration einen steileren, bei fallender Konzentration einen flacheren Verlauf nimmt. Die Konzentrationsschwelle müßte deshalb für jede einzelne Salbengrundlage experimentell ergründet werden. Diese relativ einfache Feststellung würde dann allerdings die zur Erzielung eines bestimmten Intensitätsgrades der Salicyleinwirkung notwendige richtige Kombination von Salbengrundlage und Konzentration außerordentlich vereinfachen und erleichtern. Praktisch wäre damit für die Applikation der Salicylsäure in Form des Salbenverbandes eine Normierung der verschiedenen Salbengrundlagen erreicht.

Zusammenfassung.

Die große Verschiedenheit der einzelnen Salbengrundlagen in bezug auf Konsistenz, Haltbarkeit, Wasseraufnahmefähigkeit, Resorbierbarkeit, Reizlosigkeit usw. wird in der Salbenverordnung oft nicht genügend berücksichtigt. Insbesondere weisen die Salbengrundlagen in bezug auf die Abgabefähigkeit für inkorporierte Arzneistoffe so große Unterschiede auf, daß hierüber genauere Untersuchungen notwendig erscheinen. Es wurden deshalb die bei der Salicylsäure besonders einfach liegenden Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse untersucht, und zwar ergaben bei Anwendung 5proz. Salicylsalbenverbände die verschiedenen Salbengrundlagen Ausscheidungswerte, die zwischen 0,26 und 10,8% der aufgetragenen Salicylmenge schwankten. Daraus geht für die Therapie hervor, daß es nicht richtig ist, die Salicylsäure ohne Rücksicht auf die verwendete Salbengrundlage schematisch nach der in den Lehrbüchern angegebenen Konzentrationsnorm zu dosieren. Vielmehr hat jede Salbengrundlage ihre eigene Konzentrationsnorm. Die relativ einfache experimentelle Feststellung derselben würde eine dem beabsichtigten Intensitätsgrade der Salicyleinwirkung auf die Haut entsprechende Dosierung der Salicylsäure in den Salben außerordentlich vereinfachen und erleichtern.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. v. Zumbusch für die Überlassung des Materials, Herrn Privatdozent Dr. Julius K. Mayr für die Übernahme des Referats und Herrn Dr. C. Moncorps für die Unterstützung bei der Arbeit zu danken.

Literatur.

1. Bernhard, H., u. C. B. Strauch, Die Öl-Wasser- und Wasser-Öl-Emulsionen in ihrer Beziehung zur Medizin. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 104 Heft 5/6 S. 723—743, 1926.
2. v. Bonsdorff, B., Tallquist, G., u. H. Thermann, Über Salicylresorption durch die Haut. Finska Läkaresallskapets Handlinger Bd. 66 Nr. 3/4 S. 309, 1924. Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 14 S. 437, 1924.
3. Bourget u. L. Barbey, Über die Resorption der Salicylsäure durch die Haut und die Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus. Therapeut. Monatsschr. 7 S. 531, 1893.
4. Canals u. Gidon, Über die Resorption von Jodkali durch die Haut. Journal de Pharmazie et de Chemie Bd. II Nr. 3 S. 102, 1925. Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtlskr. Bd. 17 S. 882.
5. Clayton, W., Die Theorie der Emulsionen und des Emulgierens. Berlin (Springer) 1924.
6. Devrient, W., Zur Frage des Schicksals der Salicylsäure und einiger ihrer Derivate im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 90 Heft 3/4 S. 242, 1921.
7. Fanconnet, Zur Kenntnis des Resorptionsvermögens der normalen und kranken Haut und der Vaginalschleimhaut für verschiedene Salbengrundlagen und wäßrige Lösungen mit besonderer Berücksichtigung der Jodkalisalben. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 86 S. 317.
8. Freund, E., Chemie der Haut. In H. Truttwin, Handbuch der kosmetischen Chemie 1924.
9. Günther, G., Experimentelle Studien über Hautresorption. Prag. Arch. f. Tiermed. u. vergl. Path. 6. Jahrg. Teil A Heft 1 S. 55, 1926.
10. Heffter, Bemerkungen zu der Arbeit von Hirschfeld und Pollio. Arch. f. Dermat. u. Syph. 72 Heft 2, 1904.
11. Hirschfeld u. Pollio, Über die Resorption von Jod aus Jodkalisalben. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 72 Heft 2 S. 163, 1904.
12. Horsters, H., u. H. Rothmann, Über Resorption der 2-Phenylcinchonnisäure (Atophan) durch die Haut. Med. Klinik 22. Jahrg. Nr. 15 S. 582/83.

13. Jolles, A., Fette und Öle in der Kosmetik. In H. Truttwin, Handbuch der kosmetischen Chemie 1924.
14. Keller, Ph., und A. Macchionini, Beitrag zu den Beziehungen von Asthma und Ekzem, II. Mitteilung: Salicylbindung im Blut. Arch. f. Dermat. u. Syphilis Bd. 150 Heft 1 S. 41—46, 1926.
15. Lifschitz, S., Über die Jodausscheidung nach großen Jodkaliumdosen und bei cutaner Applikation einiger Jodpräparate. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 73 S. 353 ff., 1905.
16. Lion, Die Resorptionsfähigkeit des Jodkali aus verschiedenen Salbengrundlagen. Festschrift für Kaposi 1900 S. 653.
17. Lipschütz, B., Über cutane Darreichung von Jodpräparaten. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 74 S. 265, 1905.
18. Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. Verlag Urban & Schwarzenberg, 1914.
19. Moses, F., Einiges über Salbengrundlagen. Therapie der Gegenwart, 66. Jahrg. Heft 10 S. 480 ff., 1925.
20. Nagelschmidt, Über die Resorption und klinische Anwendung von Jothion. Therapeut. Monatsh. 23 S. 485, 1909.
21. Rapp, E., Wissenschaftliche Pharmazie in Rezeptur und Defektur. Pharmazeut. Zeitg. 72. Jahrg. Nr. 18, 1927.
22. Sauerland, F., Über die Resorption von Arzneimitteln aus Salben bei Anwendung verschiedener Salbengrundlagen. Biochemische Zeitschr. Bd. 40 S. 56 ff., 1912.
23. Sprinz, O., Physiologie der Haut. In H. Truttwin, Handbuch der kosmetischen Chemie 1924.
24. Stern, C., Über die Bedeutung der chemischen Reaktion bei Salben und anderen dermatotherapeutischen Mitteln. Klinische Wochenschr. Nr. 38 S. 1794—1797, 1926.
25. Unna, P. jr., Zur Frage der Salbengrundlagen. Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 5 S. 197, 1926.
26. Wesenberg, Die perkutane Jodapplikation. Therapeut. Monatshefte 19 S. 199, 1905.
27. Zakarias, L., Osmosetherapie in der Dermatologie. Dermatol. Wochenschr. Nr. 45, 1924.
28. v. Zumbusch, L., zit. E. Rapp, Wissenschaftl. Pharmazie in Rezeptur und Defektur. Pharmazeut. Zeitg. 72. Jahrg. Nr. 18, 1927.
29. Zwick, Über Quecksilberresorption durch die Haut. Journ. of American. Med. Association Bd. 83 Nr. 23 S. 121, 1925. Ref.: Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. XVI S. 619, 1925.

Lebenslauf.

Der Verfasser wurde am 23. März 1901 als Sohn des Pastor Claußen in Wilster in Holstein geboren. Nach Besuch des Gymnasiums in Flensburg studierte er zehn Semester Medizin, von denen er zwei in Hamburg, eins in Tübingen, drei in Kiel und vier in München ablegte. In München bestand er im Frühjahr 1924 das Staatsexamen. Anschließend praktizierte er fünf Monate im Krankenhaus München r. d. I. (Prof. Sittmann) und sieben Monate in der III. Medizinischen Klinik (Geheimrat v. Zumbusch).